AUS DER MEDIZINISCHEN KLINIK BONN, DIREKTOR
GEH. RAT C. HIRSCH, UND DER MEDIZINISCHEN
POLIKLINIK HEIDELBERG, DIREKTOR PROF. C. OEHME

ÜBER DIE ABHÄNGIGKEIT DER INSULINWIRKUNG VON DER STOFFWECHSELLAGE

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

BEI DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

RHEINISCHEN FRIEDRICH WILHELMS-UNIVERSITÄT

ZU BONN

VORGELEGT VON

PETER F. MEYER
AUS BERLIN

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn
Referent: Professor Dr. Hirsch

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Arbeit erschien teilweise in
„Klinische Wochenschrift"
8. Jahrgang 1929, Nr. 11/12.

MEINEN ELTERN

GEWIDMET

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548917_0023

Dank verfeinerter Methoden und dank der exakten Arbeiten deutscher, amerikanischer und englischer Forscher ist unsere Kenntnis vom Säure-Basengleichgewicht im menschlichen und tierischen Körper und von der [H·]-Konzentration des Blutes im letzten Dezennium außerordentlich gefördert worden. Erst nachdem der Begriff der Alkalireserve von VAN SLYKE und CULLEN neu geprägt worden war, nachdem das Verfahren von HALDANE und PRISTLEY einen Weg zur direkten Bestimmung der Kohlensäurespannung der Alveolarluft gezeigt hatte und nachdem schließlich die genaue Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration im Blut durch die Messung mit Konzentrationsketten nach HÖBER und durch den Ausbau der Technik der Farbstoffindicatoren ermöglicht worden war, konnten exakte Untersuchungen des Säure-Basengleichgewichts in Angriff genommen werden. Jetzt erst war es möglich, durch genau kontrollierbare Versuchsbedingungen die H-Ionenkonzentration des Blutes meßbar zu beeinflussen. Es lag nun nahe, zu beobachten, ob und welche Änderungen im Wirkungsgrad und -charakter der Fermente und Inkrete Änderungen der C_H des Blutes bewirken würden, zumal die Abhängigkeit der Fermentwirkung von der C_H der umgebenden Flüssigkeit durch Versuche in vitro bereits bekannt war. Eine besondere Bedeutung gewann diese Frage nach der Darstellung des Insulins durch die Torontoer Forscher, da die Schwierigkeit der Eichung dieses Präparates vielleicht zum Teil auf Schwankungen des Säure-Basengleichgewichtes, möglicherweise hervorgerufen durch Nahrungseinflüsse, zurückgeführt werden könnte. Es fragt sich also, ob tatsächlich durch einwandfreie gleichartige Veränderungen der C_H des Blutes gleichartige Änderungen der Insulinwirkung beobachtet worden sind und ob diese Änderung der C_H der ausschlaggebende Faktor für die zur Beobachtung gekommenen Schwankungen der Wirkungsintensität ist.

Die C_H des Blutes ist abhängig von der Höhe der Alkalireserve und der Säureausscheidung durch Lungen und Nieren. Ebensowenig wie es genügt, allein die alveoläre oder arterielle CO_2-Spannung zu bestimmen, ist es angängig, nur aus der Änderung der Alkalireserve Schlüsse über die Stoffwechsellage zu ziehen, da z. B. ein Sinken der Alkalireserve sowohl Symptom einer vermehrten intermediären Säurebildung, also einer „Acidose", wie einer verstärkten Lungendurchlüftung und erhöhten CO_2-Ausscheidung, also einer „Alkalose" sein kann. Auch aus der Säureausscheidung durch die Nieren allein darf nicht auf das Säure-Basengleichgewicht des Blutes geschlossen werden, da keineswegs immer die Säureaus-

scheidung im Urin den Änderungen der Blut-p_H parallel geht (z. B. Ketonurie bei Alkalose). Selbstverständlich ist auch die Ammoniakzahl kein sicheres Zeichen der Stoffwechselrichtung (s. a. MAINZER). Nur die Bestimmung aller in Betracht kommenden Faktoren läßt also einwandfreie Schlüsse auf die C_H des Blutes zu. Selbstverständlich sind so ausgiebige Untersuchungen von den wenigsten Forschern angestellt worden. Es müssen also auch die Ergebnisse anderer Untersucher herangezogen werden, deren Augenmerk unter den gleichen Versuchsbedingungen vor allem auf die Änderungen im Säure-Basengleichgewicht gerichtet war.

a) Insulin und Alkalose.

Unzweifelhafte, nachweisbar alkalotische Zustände des Organismus lassen sich durch bestimmte Kostformen sowohl als auch durch Zufuhr bestimmter Salze und schließlich noch durch gewisse Krankheitszustände erzeugen. Versuche mit Laugeninjektion selbst sind wegen der starken durch sie hervorgerufenen Gewebsschädigung nicht in Angriff genommen worden.

Die ersten Versuche, durch eine an basischen Bestandteilen reiche Diät die Insulinwirkung zu beeinflussen, stammen von I. H. PAGE. Von den französischen Forschern PÉNEAU und SIMONNET wurden kurze Zeit später ähnliche Versuche veröffentlicht, denen bald darauf ABDERHALDEN und WERTHEIMER mit den gleichen Resultaten folgten. Zuerst handelt es sich also um die Frage, ob durch die angewandte Versuchsanordnung tatsächlich eine Alkalose erzielt worden ist. Als Versuchstiere wurden von allen Autoren Kaninchen benutzt, denen über eine längere Zeit eine an basischen Valenzen reiche Grünfutter-Heu-Nahrung gereicht wurde. PAGE untersuchte unter diesem Regime die Alkalireserve sämtlicher Tiere und fand im Durchschnitt Werte an der oberen Grenze der Norm. Die von ABDERHALDEN und WERTHEIMER angegebenen Mittelwerte entsprechen denen von PAGE (ungefähr 75 Vol.% CO_2 nach der van Slykeschen Methode). Die von ABDERHALDEN und WERTHEIMER untersuchte Reaktion des Urins zeigte die zu erwartende Verschiebung nach der alkalischen Seite ($p_H = 8{,}4$). Nach den oben angeführten Gründen sind jedoch diese Bestimmungen nicht ausreichend zur einwandfreien Feststellung einer Alkalose. Aufschlußreich sind in dieser Beziehung vor allem die Untersuchungen von BECKMANN und BECKMANN und KL. MEIER. Die für die vorliegende Frage wichtigste Beobachtung dieser Autoren ist das in allen Versuchen beobachtete eigenartige Verhalten der CO_2-Spannung, die im Gegensatz zu den beim Menschen gewonnenen Werten bei steigender Alkalireserve eine Tendenz zum Fallen und umgekehrt hat, so daß verhältnismäßig grobe Schwankungen der Wasserstoffzahl zu registrieren waren. Befunde ähnlicher Art konnten auch KURYIAMA und MC. CLENDON und Mitarbeiter (zit. nach BECKMANN und MEIER) erheben. Die im einzelnen von BECKMANN und MEIER angegebenen Zahlen lassen sich wegen verschiedener Methodik nicht mit denen von PAGE vergleichen. Aus den nach der Hasselbalchschen Formel aus Alkali-

reserve und CO_2-Spannung ermittelten Wasserstoffzahlen gehen erhebliche Steigerungen für Heu-Kartoffel-Kost zwischen einer p_H von 7,42 und 7,57 hervor. Der Urin zeigt erwartungsgemäß einen hohen p_H und eine erheblich verminderte Ammoniakzahl. Es dürfte nach diesen Ergebnissen wohl kein Zweifel sein, daß die angewandten Diätformen imstande sind, beim Kaninchen eine Alkalose zu erzeugen.

Von allen Untersuchern wird unter diesem „alkalischen" Nahrungsregime eine Verstärkung der Hypoglykämie und der Krämpfe angegeben. Als Kontrollen dienen in allen Fällen mit Haferkost „sauer" ernährte Tiere (s. später). Im einzelnen gibt Page einen Blutzuckerwert von 0,027% gegenüber 0,054% beim Hafertier 2 Stunden nach der Insulininjektion an; nach 4 Stunden ist der Blut-Zucker wieder erheblich gestiegen und auf der gleichen Höhe wie der des Säuretieres. Nach verschieden starken Insulindosen sehen auch Péneau und Simonnet die intensivere Hypoglykämie beim mit Heu gefütterten Tier. Nach einer mittleren Insulindosis zeigen sämtliche Alkalitiere Krämpfe, während sich der Blutzucker bei den Hafertieren durchweg in aufsteigender Richtung bewegt; die Blutzuckersenkung beträgt im Durchschnitt 45% gegenüber 19,3% beim sauer ernährten Tier. Abderhalden und Wertheimer beobachten das Auftreten von Krämpfen überhaupt nur bei den Grünfuttertieren, dementsprechend werden auch die bedeutend tieferen Blutzuckerwerte bei diesen Tieren gefunden. In neueren Untersuchungen zeigt Ehrismann, daß auch die Wirkung vorangehender Thyreoidingaben durch alkalische Ernährung aufgehoben werden kann. Während sonst beim Kaninchen eine deutliche Resistenz gegen Insulin durch Thyreoidingaben erzielt wird, treten Hypoglykämie und Krämpfe in verstärktem Maße, teilweise sogar mit tödlichem Ausgang nach basischen Nahrungsgemischen auf. Beeinflussung des Blutzuckerwertes durch die Diät allein ohne Anwendung des Insulins wurde nie beobachtet.

Die Tatsache, daß bei einigen Tieren unter alkalischer Diät die Erholung von der Hypoglykämie verzögert eintritt, legt den Einwand nahe, daß nicht das Säure-Basengleichgewicht, sondern ein verminderter Leberglykogengehalt die starke Reaktion auf Insulin hervorrufe, da bekanntlich bei Tieren mit glykogenarmer Leber die Erholung aus der Insulinhypoglykämie wesentlich verzögert wird (Mc. Cormick und Mitarbeiter). Demgegenüber weisen Blatherwick und Mitarbeiter nach, daß nach 24 Stunden Hunger der Glykogengehalt beider Tierreihen unter dieser Kostform praktisch gleich ist und schließen sich infolgedessen der Annahme von Page an, daß die veränderte Insulinwirkung tatsächlich auf die Veränderung im Säure-Basengleichgewicht zurückzuführen ist.

Weniger eindeutig als unter dem Einfluß basischer Diät wird die Insulinwirkung nach Applikation alkalischer Salze beschrieben, deren Anwendung zur Prophylaxe des diabetischen Komas ja schon seit Naunyns Zeit üblich und deren Einfluß auf Inkrete des Kohlehydratstoffwechsels, also vor allem auf das Adrenalin, seit

UNDERHILLS Untersuchungen bekannt ist, so daß natürlich die Kenntnis ihrer Wirkung auf die Insulinfunktion auch von besonderem klinischen Interesse ist. In Anwendung kamen vor allem das $NaHCO_3$ und das Na_2HPO_4, von denen besonders für das $NaHCO_3$ ausführlichere Studien über seine Wirkung auf das Säure-Basengleichgewicht vorliegen. So sahen DAVIES, HALDANE und KENNEWAY wie die meisten Folgenden in Untersuchungen an Menschen nach Einnahme von 30 bis $57^1/_2$ g Na. bi. eine Erhöhung der alveolaren CO_2-Spannung um 1% und eine Zunahme der Alkalireserve um 5—19 Vol.% CO_2, woraus sich eine Erhöhung der p_H auf 7,42 berechnen läßt. Die Urinbefunde entsprachen dem alkalotischen Zustande in der Höhe der Basenausscheidung und im Fallen der Ammoniakzahl bis zum völligen Verschwinden des Ammoniaks. Der Höhepunkt der Alkalose dürfte nach den Untersuchungen dieser Autoren ungefähr 3 Stunden nach der peroralen Zufuhr erreicht sein. Auch HASSELBALCH konnte nach dreimal täglichen Gaben von 8 g Na. bi. einen Anstieg der CO_2-Spannung und alkalischen Urin beobachten. Es kann also an dem Bestehen einer Alkalose nach den entsprechenden Dosen Na. bi. kein Zweifel sein, wenn sie auch bei den rasch funktionierenden Regulationsmechanismen des gesunden menschlichen Organismus keine hochgradigen Werte erreicht.

Es dürfte zweckmäßig sein, in diesem Zusammenhang auch auf eine andere Methode zur Beeinflussung des Säure-Basengleichgewichtes einzugehen, die Überventilation, deren Wirkung auf den Blutchemismus sowohl an Hand von Überventilationsversuchen als auch bei dem Krankheitsbild der sog. neurotischen Atmungstetanie untersucht worden ist. DAVIES, HALDANE und KENNEWAY fanden im Urin nach langdauernder Überventilation dieselben Erscheinungen einer vermehrten Basenausscheidung und verminderter Säureausscheidung wie nach Alkaligaben, die CO_2-Spannung in den Alveolen beträchtlich herabgesetzt, die CO_2-Bindungskurve nicht erniedrigt. Ähnliche Befunde erhoben COLLIP und BACKUS, während GRANT und GOLDMANN auch eine Senkung der Alkalireserve nach VAN SLYKE feststellen konnten. In neuerer Zeit wurde von MAINZER ein Fall von neurotischer, sehr lang anhaltender Atmungstetanie beschrieben, bei dem auch eine kompensatorische Senkung der CO_2-Bindungskurve zu beobachten war. Trotzdem blieb eine dekompensierte Alkalose auch hier bestehen. In allen Fällen wurde eine geringe Acetonausscheidung beschrieben (vgl. später). Zweifellos besteht also während der Hyperventilation ein alkalotischer Zustand, der aber, wenn die intensive Durchatmung nicht so übermäßig lange anhält, wie bei der neurotischen Atmungstetanie, rasch durch die anscheinend nicht verminderte CO_2-Spannung der Gewebe ausgeglichen wird (DOUGLAS und HALDANE).

Aus einer größeren Reihe von Selbstversuchen schlossen zuerst HALDANE, WIGGLESWORTH und WOODROW, daß nach alkalischer Belastung das Insulin in seiner Wirkung geschwächt sei, allerdings ohne den sicheren Beweis durch Insulininjektion selbst zu erbringen. Nach der Meinung der Autoren ist dies Verhalten des Insulins schon

durch seine besondere Empfindlichkeit gegen alkalische Lösungen in vitro nahegelegt. Sie begründen im einzelnen ihre Anschauung damit, daß nach reichlicher Alkalizufuhr (0,6 g/kg) und nach Hyperventilation der respiratorische Quotient auf sonst nie beobachtete Werte von unter 0,64 sinkt, Ketonkörper im Urin erscheinen, gelegentlich, jedoch keineswegs regelmäßig, eine Steigerung des Blutzuckers auf 20% des Normalwertes gefunden wird und daß schließlich die Blutzuckerkurve nach Glucosezufuhr einen längeren und stärkeren Anstieg erfährt als zu normalen Zeiten, ja sogar Glykosurie auftritt — im ganzen also ein Status „pseudodiabeticus". Daß diese Befunde auf die Alkalose zurückzuführen sind, wird daraus geschlossen, daß sie nach so verschiedenen Methoden wie Alkalizufuhr und Hyperventilation auftreten und zeitlich mit dem jeweiligen Höhepunkt der Alkalose zusammenfallen.

Es fragt sich, ob die Schlußfolgerungen aus den Versuchsergebnissen völlig zwingend sind. Das allerdings nur im Na. bi. Versuch beobachtete Verhalten des respiratorischen Quotienten wird von HALDANE und seinen Mitarbeitern mit einer mangelnden Zuckeroxydationskraft des Organismus erklärt. Es scheint aber zweifelhaft, ob es statthaft ist, aus einer Erniedrigung des respiratorischen Quotienten allein auf eine mangelnde Funktionstüchtigkeit des Pankreashormons zu schließen. Nach MACLEOD wäre dieser Schluß nur erlaubt, wenn der respiratorische Quotient sich auf Zuckerzufuhr nicht wie beim stoffwechselgesunden Menschen erhöht, ein Versuch, der von HALDANE und seinen Mitarbeitern nicht angestellt wurde. Ferner dürfte wohl daran kaum zu zweifeln sein, daß erheblichere Mengen CO_2 zur Aufrechterhaltung der H-Ionenkonzentration des Blutes retiniert werden. Es findet sich z. B. in der Erholungszeit nach körperlicher Arbeit, wenn die im Blut befindliche Milchsäure eliminiert ist und dadurch eine relative Erhöhung der Alkalireserve stattgefunden hat, eine so erhebliche Retention von CO_2, daß der respiratorische Quotient bis auf Werte unter 0,6 sinkt (HILL, LONG und LUPTON). Es muß also wohl denkbar erscheinen, daß dann auch Alkaligaben in der hier angewandten Höhe eine deutliche Erniedrigung des respiratorischen Quotienten bis auf die beschriebenen Werte (0,66) bedingen. Die minimale Menge ausgeschiedener Ketonkörper (10 mg Aceton, 60 mg Oxybuttersäure) ist natürlich kaum imstande, den Quotienten wesentlich zu erniedrigen (s. a. MAGNUS-LEVY). Der respiratorische Quotient scheint demnach unter dieser Versuchsanordnung kein einwandfreier Beweis für eine mangelnde Zuckerverbrennung zu sein.

Auch die gelegentlich beobachteten Erhöhungen des Blutzuckers dürften das Bestehen eines Pseudodiabetes nicht beweisen können, da dafür die Hyperglykämie nicht häufig und nicht stark genug auftrat. Für die Fälle, in denen diese Erscheinung zur Beobachtung kam, muß daran gedacht werden, daß es unter der Zufuhr von Natriumsalzen zu einer Wassereinsparung in die Gewebe kommen kann und somit eine Bluteindickung statthat, die ihrerseits die gefundene Erhöhung der reduzierenden Substanz erklären könnte. Da aber Angaben über die Wasserverschiebung

fehlen, auch keine näheren Angaben und Daten über die Hyperglykämie gemacht sind, lassen diese Befunde keine einwandfreie Deutung zu.

Die von den Autoren angegebene Ketonurie ist eine Erscheinung, die inzwischen auch von anderen Forschern nach Alkalinisierung wiederholt beschrieben worden ist. J. v. GAIZLER sah in sehr zahlreichen Fällen bei laugevergifteten Kindern eine stark positive Legalsche Reaktion, auch BOOHER und KILIAN berichten über das Auftreten von abnorm viel Acetonkörpern in Blut und Urin bei Alkalosen durch intensive Alkalitherapie oder gehäuftes Erbrechen. Die gleiche Beobachtung DAVIES, HALDANES und KENNEWAYS ist schon oben erwähnt worden, die sich auch auf Alkalosen nach Hyperventilation erstreckte. Bekannt ist die klinische Erfahrung auftretender Ketonurie nach intensiver Insulinierung, die MAINZER ebenfalls der dabei auftretenden Alkalose zur Last legen will. Nach PORGES und LIPSCHÜTZ tritt bei alkalotischen Zuständen eine verfrühte Acetonausscheidung schon nach wenigen Stunden ein, wenn man den Versuchspersonen eine kohlehydratfreie Nahrung reicht. Da nach den Befunden von MACLEOD und KNAPP auch die Milchsäure bei Alkalosen im Harn erscheint, sind die Autoren der Ansicht, daß es sich hier um eine Entgiftungsmaßnahme des Körpers handelt, der die nach der Porgesschen Theorie normalen Produkte der Zuckerbildung aus Fett zur Eliminierung der überschüssigen Alkalimengen benutzt. Auch BEUMER und SOECKNIK sahen in ähnlicher Weise bei hungernden Säuglingen, bei denen sich im Normalversuch erst nach 20 Stunden eine Ketonurie zeigte, auf Alkaligaben in Gestalt von beträchtlichen Mengen $NaHCO_3$ oder Na_2HPO_4 Ketonkörper bereits ca. 7 Stunden früher auftreten. Das von ihnen angeführte Beispiel einer Diabetica, die sonst völlig acetonfrei war und nach Bicarbonatzufuhr sofort mit einer starken Acetessigsäureausscheidung reagierte, die nach Aussetzen des Salzes sofort wieder verschwand, eine Erscheinung, die ja bereits von MAGNUS-LEVY beschrieben und auf eine diuretische Wirkung des Alkalisalzes zurückgeführt worden ist, spricht gleichfalls für eine Beschlagnahme der sonst weiter oxydierten Ketonkörper durch den Alkaliüberschuß. Auch von WIGGLESWORTH wurde im Rattenversuch eine in diesem Sinne sprechende Vermehrung der Milchsäure- und Acetonkörperausscheidung beschrieben. Das verfrühte Auftreten von Ketonkörpern bereitet also in denjenigen Experimenten, bei denen bereits ein durch Ursachen exogener (totaler oder partieller Kohlehydrathunger) oder endogener Art (Diabetes) bedingter Kohlehydratmangel besteht, dem Verständnis keine Schwierigkeiten. Da irgendwelche exogenen Faktoren in HALDANES Versuchen nicht in Frage kommen, muß angenommen werden, daß eine endogene, allerdings bei der geringen Menge ausgeschiedener Ketonkörper nicht sehr hochgradige Störung der Kohlehydratverwertung vorliegt, wenn es sich zumal bei derart geringer Ketonurie nicht um Beschlagnahme auch normal in geringstem Umfang entstehender Ketonkörper handelt. Sollte die Ketonurie tatsächlich nicht nur eine reine Neutralisationserscheinung, sondern Symptom

einer vorhandenen Störung des Kohlehydratstoffwechsels sein, so ist damit natürlich noch nicht eine Unterfunktion des Insulins bewiesen. Von vornherein könnte mit gleicher Berechtigung angenommen werden, daß die Störung an einer beliebigen anderen Stelle des Kohlehydratstoffwechsels liegt. Den Ausschlag in dieser Frage können aber nur Versuche mit Insulinapplikation geben, die von diesen Autoren nicht unternommen wurden.

Mit am eindrucksvollsten scheint die theoretische Folgerung Haldanes durch das Verhalten der Blutzuckerkurve nach Dextrosezufuhr gestützt, die die verlängerte und erhöhte Hyperglykämie des Diabetes zeigt. Während normalerweise die Versuchsperson eine Toleranz von 200 g besaß, gelangte nach Alkaligaben und Hyperventilation bereits eine mäßige Glykosurie nach 100 g zur Beobachtung. In der angeführten Blutzuckerkurve zeigte die Nierenschwelle dabei den normalen Wert von 170 mg%. Aus dieser Erscheinung glaubt Haldane mit großer Sicherheit den Schluß ziehen zu dürfen, daß hier tatsächlich eine mangelhafte Zuckerverwertung infolge Beeinträchtigung der Wirkungsstärke des Insulins vorliegt. Jedoch darf bei einem so komplizierten Vorgang wie die alimentäre Hyperglykämie, bei dem es neben dem Pankreashormon auch auf die jeweilige Verfassung des vegetativen Nervensystems und auf den Zustand der Leberzelle selbst ankommt und dessen Zustandekommen auch heute noch in keiner Weise befriedigend geklärt ist (Pollak), diese Folgerung wohl als nicht ganz zwingend erscheinen. Viel eindeutiger wäre nach Staub der Versuch, mehrmals hintereinander Zucker zu geben und zu beobachten, ob sich die normale Reaktion der jedesmal geringer werdenden Hyperglykämie oder die diabetische Reaktion einstellt. In Versuchen anderer Autoren zeigt sich allerdings auch eher eine glykogenstapelnde als glykogenolytische Tendenz der Leberzelle unter Alkalizufuhr. So sahen Fröhlich und Pollak bei Durchströmungsversuchen der Kaltblüterleber mit Lösungen verminderter H-Ionenkonzentration eine vermehrte Glykogenbildung, Macleod beobachtete ebenfalls unter ähnlichen Bedingungen eine vermehrte Zuckerretention in der Leber, und Elias und Weiss sahen auch an Hefezellen in alkalischer Suspension Glykogenanreicherung, ein Befund, der von Mayer zwar nicht bestätigt, aber nach Mayers Methode von Bovan wieder erhoben wurde. Es muß wohl zugegeben werden, daß diese Versuche der Verschiedenheit des Versuchsobjektes wegen schlecht miteinander vergleichbar sind. Dennoch zeigen sie, wie kompliziert und schwer deutbar in dieser Hinsicht die alimentäre Hyperglykämie ist und daß es gewagt ist, nach diesen wenigen Versuchen mit einmaligen Zuckergaben Schlüsse auf die Insulinfunktion zu ziehen.

Im ganzen scheint also in den Versuchen von Haldane, Wigglesworth und Woodrow die Senkung des respiratorischen Quotienten aus Gründen erklärbar, die nicht mit dem Kohlehydratstoffwechsel im Zusammenhang stehen, die Erhöhung des Blutzuckers des geringen Grades und der Unregelmäßigkeit ihres Auftretens wegen nicht für die vorliegende Frage verwertbar; das Verhalten des

Blutzuckers auf Zuckerbelastung und das Auftreten der Ketonkörper andererseits scheinen dafür zu sprechen, daß eine Störung des Kohlehydratstoffwechsels vorliegt, doch kann darin noch kein einwandfreier Beweis für eine mangelnde Insulinwirkung erblickt werden. Sichere Aufschlüsse können in dieser Beziehung nur Versuche mit Insulininjektion selbst bringen.

Die ersten Insulinversuche mit Darreichung alkalischer Salze stammen von MAGENTA und BIASOTTI, die beim Hunde nach 0,6 g Na_2HPO_4/kg Körpergewicht eine deutliche Intensivierung der Insulinwirkung gesehen haben. Der Blutchemismus und der Urin ist von diesen Autoren nicht untersucht worden, so daß das Vorhandensein einer Alkalose nicht bewiesen werden kann; es wäre denkbar, daß der Effekt des Dinatriumphosphats in seiner Calcium entionisierenden Wirkung zu suchen ist (UNDERHILL, GYÖRGY), wodurch es zu einer Verminderung des Sympathicustonus kommen könnte, die eine mangelnde reaktive Zuckerausschüttung aus der Leber erklären würde und so auch verantwortlich für eine vertiefte Insulinhypoglykämie wäre.

Zu anderen Ergebnissen als MAGENTA und BIASOTTI kamen ABELIN und GOLDENER in ihren Kaninchenversuchen. Tiere, die gleichzeitig mit der Insulininjektion peroral 1 g Na_2HPO_4 erhielten, wiesen im Gegensatz zu den mit sauren Mononatriumphosphat behandelten Tieren keine wesentliche Blutzuckersenkung auf. Von den Autoren wird angenommen, daß die H-Ionenkonzentrationsänderung für den verschiedenen Ausfall der Versuche verantwortlich zu machen sei, da ja die qualitative Zusammensetzung des Salzes die gleiche geblieben sei. Nun sind aber Versuche mit Salzgemischen von einer so starken und auch spezifischen Anionwirkung wie die Phosphate nur mit Vorsicht zu verwerten, da eine reinliche Scheidung in die Phosphatwirkung und die Wirkung der H-Ionenkonzentration vorläufig nicht durchzuführen ist. Daß gerade das Phosphation auf den nicht in „Gleichgewichtslage" befindlichen Kohlehydratstoffwechsel von großem Einfluß ist, ist ja von vornherein bei seiner Bedeutung für die Zuckerverwertung anzunehmen und durch neuere Versuche (vor allem FRIEDLÄNDER und ROSENTHAL und DESGRESZ-BIERRY-RATHERY) auch bewiesen worden. ELIAS hat auch gezeigt, daß das Phosphat schon den nicht erregten Kohlehydratstoffwechsel beeinflußt, und zwar kann die Phosphatwirkung von der Dosierung bestimmt werden, so daß bald eine blutzuckersteigernde, bald eine blutzuckersenkende Wirkung in die Erscheinung tritt. Es können also die hier gewonnenen Ergebnisse in der vorliegenden Fragestellung kaum verwandt werden, zumal sie noch keineswegs gleichlautend sind. So werden in einem Schema von BERTRAM (das allerdings auch die Arbeiten von ABELIN und GOLDENER unter dieser Rubrik bringt) zum Beleg der Intensivierung der Insulinhypoglykämie durch basisches Phosphat noch die Untersuchungen von ALCHIERI und DESGRESZ-BIERRY-RATHERY angeführt. Die Versuche mit Phosphatlösungen sind also kaum geeignet, die Frage der Beeinflussung der Insulinwirkung durch Alkalose zu klären.

Von Hetenyi wurden beim Kaninchen 100 ccm einer 10proz. Na. bi.-Lösung peroral angewandt. Auch von diesem Autor fehlen entsprechende Untersuchungen über die Wirkung dieser Alkalidose auf das Säure-Basengleichgewicht im Blut und Urin. Es kann also auch hier nicht mit Sicherheit der Beweis einer Alkalose geführt werden. Trotzdem ist das Bestehen einer Verschiebung der wahren Blutreaktion nach der alkalischen Seite sehr wahrscheinlich, da die verwandten Mengen für das Kaninchen recht bedeutend sind und die Wasserstoffzahl dieser Tiere offensichtlich leichter zu beeinflussen ist als bei den Omnivoren (Beckmann und Meier). Hetenyi beobachtete bei nicht zu großen Insulindosen eine deutliche Verlängerung der Hypoglykämie, nach stärkeren Insulingaben eine größere Intensität der hypoglykämischen Symptome als in den Versuchen am Normaltier. Diese Ergebnisse stimmen mit den Befunden nach alkalischer Ernährung wohl überein; sie widersprechen andererseits den Schlüssen Haldanes und seiner Mitarbeiter. Es scheint jedoch nicht möglich zu sein, die Versuche am Kaninchen mit denen an Menschen zu vergleichen, zumal schon die Reaktion auf Alkaligaben von der des Menschen wesentlich verschieden ist.

Durch Applikation basischer Natriumsalzgemische (NaCl + $NaHCO_3$ + Na_2SO_4) gelang es Abelin und Goldener im Kaninchenversuch, eine erhebliche Intensivierung der Insulinwirkung zu erreichen. Die Blutzuckerwerte sanken auf tiefere Werte als nach Insulin allein. Es wurden bei diesen Tieren im Gegensatz zu den nur mit Insulin behandelten auch Krämpfe beobachtet. Nähere Angaben über die verwandten Salzdosen und über das Verhalten des Säure-Basengleichgewichts fehlen.

Angeregt durch inkonstante Insulinwirkung beim Säugling im akuten Infekt, haben Schiff und Choremis Versuche zur Insulinfunktion an Säuglingen nach starken Alkaligaben veröffentlicht. Sie gaben Säuglingen, die 24 Stunden hungerten und denen die Wasserzufuhr auf ein Zwölftel des Körpergewichtes beschränkt war, 8 g $NaHCO_3$ während des Hungers und injizierten dann 3 E. Insulin. Zum Vergleich dienten Kinder unter sonst gleichen Bedingungen, die kein Na. bi. erhalten hatten. Der Blutzucker der Kinder zeigte daraufhin ein recht wechselndes Verhalten, eine Verstärkung der Insulinhypoglykämie wurde jedoch nie beobachtet, verhältnismäßig oft dagegen eine Abschwächung der Hypoglykämie und in einigen Fällen sogar eine paradoxe Hyperglykämie. Nun sind aber die Versuchsbedingungen, unter denen Schiff und Choremis arbeiteten, in der hier vorliegenden Fragestellung nicht ganz eindeutig. Bei der Empfindlichkeit der Säuglinge ist das Bestehen einer acidotischen Stoffwechselrichtung nach 24 Stunden Hunger und Durst wahrscheinlich (s. a. später). Schiff und Choremis konnten dementsprechend auch eine Erniedrigung der Alkalireserve nachweisen. Es muß unter diesen Umständen fraglich erscheinen, ob die Applikation von 8 g Na. bi. ausreichend ist, um diese Stoffwechselumstimmung zu beseitigen. Allerdings wurde von diesen Autoren nach der Alkaligabe eine nicht unwesentliche Erhöhung

der Alkalireserve beobachtet; doch kann eben aus dem Verhalten der Alkalireserve allein nur mit großem Vorbehalt auf die Stoffwechsellage des Organismus geschlossen werden. Von Landsberger und Silber ist vor kurzem auch darauf aufmerksam gemacht worden, daß die Zunahme der Alkalireserve im Blut nicht ohne weiteres die acidotische Stoffwechselrichtung der Gewebszellen beseitigt, die ja unter dem Einfluß der Anhydrämie bleiben. Es darf also als sehr fraglich erscheinen, ob unter diesen Voraussetzungen tatsächlich eine Alkalose besteht. Ferner muß auch an die durch das Natriumion bedingten Verschiebungen im Wasserhaushalt erinnert werden, die zumal bei exsiccierten Säuglingen wohl zu einer vorübergehenden Bluteindickung führen und so von Einfluß auf die (nur über 40 Minuten beobachteten) Blutzuckerwerte sein können. So können die Resultate von Schiff und Choremis in diesem Zusammenhang nur mit Vorsicht verwandt werden.

Von Landsberger und Silber ist neuerdings die Insulinwirkung bei einem Krankheitsbild beobachtet worden, dessen blutchemische Veränderungen im Sinne einer Alkalose in der letzten Zeit ausgiebigen Untersuchungen unterworfen wurden: bei der kindlichen Tetanie. Nach den Forschungen vor allem Györgys und Freudenbergs kann man das Wesentliche der Tetanie in einer Phosphatstauung sehen, die zu einer Calcium-Entionisierung und im Zusammenhang damit, begründet mit der erweiterten Rona-Takahashischen Formel

$$\frac{Ca \cdot HCO_3 \cdot HPO_4}{H} = k.$$

zu einer alkalotischen Stoffwechselrichtung führt. Es können dementsprechend die Befunde Landsberger und Silbers, wie es auch nicht die Absicht der Autoren ist, nicht unbedingt auf die Alkalose zurückgeführt werden. Es könnte sich hier, ähnlich wie bei den Versuchen mit Phosphatlösungen, ebensogut um eine Wirkung des Calciummangels auf den Sympathicus handeln. Auch sind die Ergebnisse der Forschungen Györgys keineswegs so unbestritten, auch das regelmäßige Vorhandensein der Alkalose nicht so zweifelsfrei, als daß diese Versuche ohne Vorbehalt verwertet werden dürften.

Landsberger und Silber fanden nun bei *manifest tetanischen Kindern eine nach anfänglicher Verzögerung intensivere und extensivere Insulinhypoglykämie* als bei den gleichzeitig untersuchten Rachitikern. Interessanterweise dauerte die hyperglykämische Anfangsschwankung bei den untersuchten Kindern 30—60 Minuten, die gleiche Zeit also, in der auch Schiff und Choremis die paradoxe Insulinwirkung beobachteten. Ob auch diese Schwankung auf gleichzeitige Änderungen im Wasserhaushalt zurückzuführen ist, läßt sich mangels entsprechender Untersuchungen nicht entscheiden. Inwieweit an dieser verstärkten Hypoglykämie eine möglicherweise vorhandene Glykogensperre beteiligt ist, müssen genauere noch fehlende Untersuchungen darzustellen versuchen. Bei der Tetanie scheint es sich überhaupt um eine Intensivierung der Zelltätigkeit zu handeln, wie sie Freudenberg und Welcker an der ver-

mehrten Glykolyse der Blutzellen und VOLLMER an überlebenden Darmteilen wahrscheinlich gemacht hat, die vielleicht einer spezifisch stoffwechselanregenden Wirkung der Phosphationen (VOLLMER) zuzuschreiben ist, so daß also hier nicht der Zuckernachfluß vermindert, sondern der Zuckerverbrauch verstärkt wäre. Es ist natürlich nicht angängig, diese Befunde ohne weiteres mit denen HALDANES und seiner Mitarbeiter zu vergleichen: doch auch sie weisen wie die vorangehenden darauf hin, daß eine Paralysierung oder stärkere Beeinträchtigung der Insulinwirkung bei alkalotischen Zuständen im allgemeinen nicht zu beobachten ist, die Resultate dieser Autoren also auf eine andere Weise zu erklären sind.

Wie neuerdings die Funktion des Insulins, so ist seit längerer Zeit die Wirkung eines anderen Inkrets des Kohlehydratstoffwechsels, des Adrenalins, Objekt zahlreicher Untersuchungen nach seinem Verhalten unter alkalischer Belastung gewesen. Wenn es natürlich auch in keiner Weise angängig ist, ohne weiteres die erhaltenen Resultate entsprechend auch auf das Insulin als „Antagonisten" anzuwenden, so können doch einige nicht unwichtige Schlüsse gezogen werden. Sollten tatsächlich die Versuche HALDANES und seiner Mitarbeiter die Unterfunktion des Insulins bzw. eine Zuckeroxydationsschwäche des Organismus nach Alkalibelastung beweisen, so müßte nach Adrenalininjektion unter der Voraussetzung genügender Leberglykogenreserven, an denen ja in diesen Versuchen nicht zu zweifeln ist, eher eine besonders stark ausgeprägte und lang anhaltende Hyperglykämie zu erwarten sein. Ruft aber die starke Alkalizufuhr eine intensivere Wirkung hervor, sei es durch vermehrten Zuckertransport in die Gewebe, sei es durch die von BEUMER und SOECKNICK vermutete Glykogensperre, so sollte das Adrenalin im Gegenteil einen gehemmten und verkürzten Blutzuckeranstieg bedingen. Schon im Jahre 1908 konnte FRUGONI *eine verminderte Adrenalinwirkung nach Applikation von* $NaHCO_3$ nachweisen. Ausführlichere spezielle Untersuchungen stammen von UNDERHILL, der nach starken Na bi.-Gaben, die an sich keinen regelmäßigen Einfluß auf den Blutzucker hatten, ausgeprägte Erniedrigung der Adrenalinglykämie und -glykosurie beim Kaninchen beschreiben konnte. Auch SEREFIS erzielte beim jungen Hund *durch Alkali eine deutliche Hemmung der Adrenalinwirkung*, die er allerdings beim älteren Tier nicht erreichte. Die gleichen Ergebnisse hatten Experimente am Leberspülpräparat von ELIAS und SAMMARTINO, GOTTSCHALK und POHLE, FRÖHLICH und POLLAK. ELIAS und SAMMARTINO zeigten im Experiment, daß eine Zerstörung des Adrenalins selbst durch die alkalische Flüssigkeit nicht die Schuld an der veränderten Adrenalinwirkung trägt. Ähnliche Ergebnisse hatten auch Versuche von BEUMER und SCHÄFER, die allerdings keine besonders starken Ausschläge in den wenigen von ihnen untersuchten Fällen hatten. Die andersartigen Resultate, die sie nach Glucosezufuhr + Alkali beschreiben, dürften, auch nach der Ansicht von GYÖRGY und FREUDENBERG, zu kompliziert durch die alimentäre Hyperglykämie sein, als daß hieraus gegenteilige Schlüsse über das Verhalten des Adrenalins gezogen werden könnten. Durch basisches

Dinatriumphosphat konnte auch Fujimaki die Adrenalinhyperglykämie verringern und verkürzen. Allerdings wurde dabei (im Gegensatz zum Mononatriumphosphat) keine Änderung der CO_2-Kapazität des Blutes beobachtet. Es gelten aber auch hier die Einwände gegen die Untersuchungen mit Phosphatlösungen, die schon oben erhoben worden sind.

Daß auch durch diätetische Umstimmung der Stoffwechsellage entsprechend der gefundenen intensiveren Insulinwirkung eine Abschwächung der Adrenalinwirkung vorhanden ist, wurde von Abderhalden und Wertheimer gezeigt.

Bei der kindlichen Tetanie sind in analoger Weise Adrenalinversuche beschrieben worden, so vor allem von György und Herzberg, Hetenyi und Lax und Mogwitz, deren Resultate völlig mit denen nach Alkalibelastung parallel gehen und zumal von der Heidelberger Schule als durch die alkalotische Stoffwechselrichtung bedingt erachtet werden. Wenn natürlich alle diese Angaben über das Verhalten des Blutzuckers im alkalinisierten Organismus nach Adrenalingaben nichts über die Wirksamkeit des Insulins unter den gleichen Bedingungen aussagen können, so machen sie es doch wahrscheinlich, daß keine Störung des Kohlehydratstoffwechsels im Sinne einer Beeinträchtigung der Insulinwirkung besteht.

Nach den bisher vorliegenden Forschungen über die Beeinflußbarkeit des Kohlehydratstoffwechsels scheint es zusammenfassend nicht angängig zu sein, die unter Alkali und Insulin gefundenen Ergebnisse mit den Untersuchungen Haldanes, Wigglesworths und Woodrows mit Alkalibelastung des in Ruhe befindlichen Kohlehydratstoffwechsels zu vergleichen. Es hat sich doch schon seit den Versuchen Underhills gezeigt, daß Basen oder basische Salze und Elektrolytlösungen überhaupt in ganz verschiedener Art auf den in Ruhe befindlichen und den gereizten Kohlehydratstoffwechsel einwirken, und zwar meist derart, daß nur, wenn der Kohlehydratstoffwechsel z. B. durch Adrenalin oder alimentäre Zuckerbelastung aus seiner Ruhelage gebracht ist, die betreffenden Substanzen einen sicheren und gleichmäßigen Einfluß auf den Blutzuckerspiegel haben. In einer neueren Untersuchung kommt auch Bertram darauf zurück, daß Basen und Säuren und Elektrolyte im allgemeinen nur am „gereizten" Kohlehydratstoffwechsel sichtbare Reaktionen hervorbringen. Es scheint auch beim Rückblick über die hier berichteten Ergebnisse so, als ob der Einfluß der Alkalose auf den durch Insulin und auch durch Adrenalin aus der Ruhelage gebrachten Kohlehydratstoffwechsel im ganzen ein gleichmäßiger und eindeutiger ist. Mit Wahrscheinlichkeit handelt es sich dann bei den von Haldane und Mitarbeitern am intakten Kohlehydratstoffwechsel beobachteten Veränderungen nicht um eine Störung des Kohlehydratstoffwechsels. Ließe sich aber doch noch eine Alteration der Zuckerverwertung nachweisen, so wäre damit noch keineswegs bewiesen, daß es sich dabei um eine Funktionsschwäche des Insulins handeln müsse.

Im übrigen ergeben sich die einwandfreiesten Resultate für das durch große Labilität seiner aktuellen Blutreaktion ausgezeichnete

Kaninchen, bei dem *nach starker Alkaliapplikation verschiedener Art ganz zweifellos eine Intensivierung der Insulinwirkung zu beobachten ist.* Für den Menschen liegen noch zu wenig unter genügend klaren Versuchsbedingungen erhobene Befunde vor, um zu ganz einwandfreien Resultaten zu kommen.

Es wäre schließlich noch danach zu fragen, in welcher Weise die Alkalose auf den Kohlehydratstoffwechsel wirkt. Es seien hier aufgeführt die Ansicht von Beumer, daß Alkalibelastung eine „Leberglykogensperre" hervorruft und die Möglichkeit, entweder im Sinne Kraus-Zondeks eine Verschiebung des Elektrolytgleichgewichts nach der „sympathicotropen" oder „parasympathicotropen" Seite für ausschlaggebend zu halten und damit das vegetative System für die Änderung der Inkretwirkung verantwortlich zu machen oder eine direkt celluläre Wirkung der Stoffwechsellage anzunehmen, wie sie sich mit den Forschungen E. J. Lesser s über das Verhalten des Leberglykogens zur Leberdiastase in Einklang bringen ließ. Da es sich hier jedoch um reine Hypothesen handelt, geht eine nähere Betrachtung über den Rahmen dieses Berichtes hinaus.

b) Insulin und Acidose.

Parallel mit diesen Versuchen zur Kenntnis der Insulinwirkung unter alkalischer sind auch Untersuchungen mit saurer Belastung, in der Mehrzahl an Kaninchen und Menschen, vorgenommen worden. Die Säureapplikation wurde auch hier erreicht durch Variationen der Diät, die in diesen Versuchen besonders anionreich war, und durch Salze, die eine Erhöhung der H-Ionenkonzentration zur Folge haben. Ferner kamen in Anwendung die Mineralsäuren selbst, wenn auch wegen der Schwierigkeit ihrer Zuführung in nur wenigen Experimenten, die totale oder partielle Kohlehydrat-Inanition und schließlich ein Krankheitsbild mit acidotischer Stoffwechselwirkung, die Rachitis. Von Wertheimer endlich werden gewisse Erscheinungen des Phlorrhizindiabetes, die mit dem vorliegenden Thema in Zusammenhang stehen, auf eine phlorrhizindiabetische Acidose zurückgeführt.

Zuerst ist auch hier wieder zu prüfen, ob bei der jeweils angewandten Versuchsanordnung tatsächlich eine Acidose erzielt worden ist. In den Kaninchenversuchen mit einer an sauren Valenzen reichen Diät wurde von allen Autoren eine Haferkost verabfolgt, die nach Abderhalden und Wertheimers Angaben 60% Anionen : 40% Kationen enthält. Die Angaben über den Säurebasenhaushalt zeigen eine etwas verminderte Alkalireserve, die maximal nach den Zahlen von Page auf 27,80 Vol.-% CO_2 gesunken ist, im Durchschnitt aber Werte zwischen 40,54 und 58,50 aufweist, demnach also an der unteren Grenze der Norm liegt. Die von Abderhalden und Wertheimer angegebenen Durchschnittszahlen liegen in denselben Grenzen. Auch die Urin-p_H zeigt in den untersuchten Stichproben die zu erwartenden sauren Werte ($p_H = 5{,}0$ und 5,2). Die eingehendsten Untersuchungen liegen auch wieder von Beckmann und Beckmann und Meier vor. Die Urinbefunde zeigen bei den ebenfalls hafergefütterten Kaninchen prompt ein

deutliches Absinken der p_H bis auf 6,65. Auf die Rolle der Ammoniakausscheidung zur Säureneutralisation, wie sie vor allem dem Fleischfresser zur Verfügung steht, hat bekanntlich zuerst WALTER aufmerksam gemacht. Aber auch beim Herbivoren finden sich bei genügender Eiweißverfütterung weitgehend mit der Säurezufuhr parallel gehende Schwankungen im Ammoniakgehalt des Urins. So zeigt sich in diesen Versuchen eine Steigerung des Verhältnisses von Ammoniakstickstoff zur Gesamt-N-Ausscheidung, der sog. Ammoniakzahl, auf 3,01. Bei lang genug anhaltender Haferernährung über 10 Tage, wie sie in den Insulinversuchen regelmäßig eingehalten wurde, liegt die CO_2-Bindungskurve des Blutes recht tief, schon unterhalb der Norm. Daß diese Senkung von anderen Autoren (HASSELBALCH) nicht beobachtet worden ist, scheint, wie BECKMANN und MEIER nachwiesen, an der zu kurzen Verfütterungszeit zu liegen. Dementsprechend finden sich auch die ausgesprochenen Erniedrigungen der Wasserstoffzahl nur in den langfristigen Versuchen, die die (regulierte) Zahl von 7,27 gegenüber einem Normalwert von 7,33 aufweisen. Die Kohlensäurespannung zeigt das schon bei der Alkalose erwähnte Verhalten. Es läßt sich also aus diesen Beobachtungen schließen, daß unter der Voraussetzung genügend langer Haferbelastung sich tatsächlich Veränderungen im Säurebasengleichgewicht nachweisen lassen, die, wenn sie auch nicht so hochgradig sind wie die bei alkalischer Belastung beobachteten, das Bestehen einer Acidose beweisen.

Auch bei der säurebildenden Diät gehen die Versuchsergebnisse der Autoren im großen ganzen parallel. Stets wird eine bedeutende Abschwächung der Insulinhypoglykämie und oft eine Unterdrückung der toxischen Symptome beschrieben. Nach den Zahlen von PAGE beträgt der Blutzuckergehalt 2 Stunden nach der Injektion beim „sauren" Tier 54 mg%, während er beim alkalischen Tier auf 27 mg% gesunken ist. Nach 4 Stunden ist diese Differenz wieder ausgeglichen. Nach PÉNEAU und SIMONNET ist auch die Erholungszeit beim Hafertier verkürzt; in entsprechender Weise ist das Auftreten von Krämpfen seltener beobachtet worden (Zahlen s. früher). Das gleiche Verhalten sauer ernährter Kaninchen findet sich in den Arbeiten ABDERHALDENS und WERTHEIMERS beschrieben. Diese Autoren weisen auch nach, daß auf Dextrosezufuhr die alimentäre Hyperglykämie des Hafertieres wesentlich höher ist als die des Grünfuttertieres. Bei gleichzeitiger Applikation von Insulin und Adrenalin trat deutlich bei diesem Nahrungsregime die Adrenalinwirkung in den Vordergrund. Auch die Versuche von EHRISMANN weisen wiederum auf die die Inkretwirkung leitende Bedeutung des Säurebasengleichgewichts hin, da auch nach Thyreoidingaben die insulinhemmende Wirkung der Haferernährung noch deutlich war. Wie schon erwähnt, konnte BLATHERWICK mit seinen Mitarbeitern einen Unterschied im Glykogengehalt als Ursache der veränderten Inkretwirkung ausschließen, wie auch der Einwand, daß die Tiere mit verschieden vitaminhaltiger Nahrung gefüttert wurden und hier die Ursache ihres Verhaltens gegenüber Insulininjektionen liegen könnte, von ihnen widerlegt wurde.

Über die Wirkung von Mineralsäuren selbst liegt bisher nur eine Beobachtung von Hetenyi vor. Kaninchen erhielten per os 100 ccm $^{n}/_{10}$ HCl. Über das Verhalten der Säureexkretion und der Alkalireserve liegen keine Angaben vor. Daß die Alkalireserve durch Säureangaben beim Kaninchen ganz bedeutend beeinflußt werden kann, ist durch die klassischen Untersuchungen Walters bewiesen worden. Es fehlen aber genaue Angaben über die Beziehung der Alkalireserve zur Säureausscheidung durch Nieren und Lunge, die die Beurteilung der aktuellen Reaktion ermöglichten. Beim Menschen sind auch diese Faktoren in genauen Experimenten durch Davies, Haldane und Kenneway geklärt worden. Sie konnten durch 500 ccm 0,116 norm. HCl keine deutliche Acidose hervorrufen, wenn auch die Säure- und NH_3-Ausscheidung im Urin anstieg. Nun sind, ganz abgesehen von der relativ viel höheren Dosis, die Hetenyi anwandte, auch die Resultate dieser Untersuchungen nicht ohne weiteres auf die Verhältnisse beim Kaninchen zu übertragen, zumal es, wie ausgeführt, den Anschein hat, als ob der Organismus der Herbivoren Säurevergiftungen leichter zugänglich ist als der der Omnivoren. Nach den bisher vorliegenden Angaben muß es als wahrscheinlich gelten, daß die angewandte Dosis auch per os gegeben eine Acidose hervorrufen kann (s. a. Beckmann und Meier). Es gelang Hetenyi jedenfalls mit kleinen Insulindosen nicht, die Blutzuckerwirkung des Inkrets durch die HCl-Applikation zu beeinflussen. Bei größeren Insulindosen zeigten sich allerdings im Vergleich zum Alkalitier viel geringere Erscheinungen, jedoch kann nicht entschieden werden, ob dieses Verhalten auf der stärkeren Reaktion des Alkalitieres oder der schwächeren des Säuretieres beruht, da Angaben über Kontrollversuche an normalen Tieren fehlen. Daß diese Versuche resultatlos verlaufen sind, kann einmal daran liegen, daß tatsächlich die angewandte Säuremenge nicht zur Erzielung der Acidose ausgereicht hat. Zum anderen scheint aber auch das Verhalten des Blutzuckers auf kleine Insulindosen nicht immer dem nach großen Dosen parallel zu gehen. So konnte Ehrismann in den Kaninchenversuchen bei Haferdiät, deren hemmender Einfluß auf die Insulinfunktion doch sonst übereinstimmend von allen Autoren beobachtet worden ist, in allerdings nur wenigen Versuchen bei kleinen Insulinmengen keinen Unterschied zwischen Hafer- und Grünfuttertieren sehen. Doch scheint dieses Verhalten nicht ausnahmslos zu sein, da bei Applikation acidotisch wirkender Salze (s. später) auch bei kleinen Dosen deutliche Veränderungen erhalten wurden. Welcher dieser Faktoren die Ergebnisse Hetenyis beeinflußt hat, läßt sich ohne weiteres nicht entscheiden. Da jedoch bei gleicher Insulindosierung mit Alkaligaben, die ja deutlicher auf die aktuelle Blutreaktion der Kaninchen wirken, unzweifelhafte Ausschläge erhalten wurden, liegt es nahe, die Schuld den nicht ausreichenden Säuregaben zu geben. Versuche, die von Abderhalden und Wertheimer mit Mineralsäuren unternommen wurden, mußten wegen der Schwierigkeit, wirksame Mengen ohne Schädigung der Tiere zu applizieren, resultatlos aufgegeben werden.

Vor allem durch die Untersuchungen HALDANES und seiner Mitarbeiter ist die acidotische Wirkung verschiedener Neutralsalze bekannt, deren Wirkung auf die Säurebasenbilanz darum ausgesprochener sein kann als die der Mineralsäuren, weil sie ohne Schaden in größeren Mengen gegeben werden können. Besonders oft wurden Versuche mit Calciumsalzen unternommen. Von HALDANE, HILL und LUCK wurde nachgewiesen, daß nach dreitägiger Zufuhr von je 85 g $CaCl_2$ sowohl die Kohlensäurespannung ganz beträchtlich sinkt wie der Urin die Zeichen der Acidose aufweist. Als Formel für die stattfindenden Umsetzungen wird als wahrscheinlich angegeben: $CaCl_2 + 2\,NaHCO_3 = CaCO_3 + 2\,NaCl + CO_2 + H_2O$. Das Cl'-Ion verdrängt also das Blutbicarbonat und wirkt so acidotisch, das Calcium wird durch die Faeces wieder ausgeschieden, was auch die auftretenden starken Durchfälle beweisen. Auch bei parenteraler Anwendung wird das Ca auf gleichem Wege ausgeschieden (MAINZER). Zur Wirkung gelangt also stets das Cl-Ion, denn, um MAINZERS Vorstellungen zu folgen, kann auch die intravenöse $CaCl_2$-Gabe dem Körper durch das Ca-Ion höchstens ein fixes Säureion entziehen, während sie ihm durch das Cl-Ion zwei Säureionen zuführt. Diese Neutralsalze wirken also dadurch acidotisch, daß sie „als Neutralsalze in den Körper eintreten und diesen als alkalische Salze verlassen und so Säureäquivalente in ihm zurücklassen". (S. darüber auch die älteren Untersuchungen von pädiatrischer Seite [L. F. MEYER und COHN].) Über das primäre Natriumphosphat liegen gleichfalls Untersuchungen von HALDANE vor. Ihm gelang es allerdings nicht, mit erträglichen Mengen eine Acidose zu erzielen. Am ausgeprägtesten ist die acidotische Wirksamkeit des Salmiaks, wie sie zuerst von HALDANE beschrieben worden ist, der aber in den Versuchen über Insulin nur wenig zur Anwendung gekommen ist. Alle diese Untersuchungen beziehen sich auf den Menschen. Die Versuche, über die jetzt zu berichten sein wird, sind fast ausnahmslos an Kaninchen vorgenommen worden, über die Versuche über das Säurebasengleichgewicht nicht vorliegen. Es fragt sich also, ob mit einigem Recht die Versuchsergebnisse am Menschen auf das Kaninchen übertragen werden können. Selbstverständlich kann auch hier mit Sicherheit nichts ausgesagt werden; es besteht jedoch keine Veranlassung zu glauben, daß der Einfluß der Salze ein qualitativ anderer wäre. Es ist also anzunehmen, daß auch beim Kaninchen durch entsprechende Dosen eine Acidose erzielt wird. Trotzdem wird es schwierig sein, die folgenden Versuche in der hier vorliegenden Fragestellung zu deuten, da sich die spezifische Wirkung der angewandten Kationen nicht von der Wirkung einer etwa vorhandenen Acidose trennen läßt. Wenn KYLIN und ENGEL nach Applikation von $CaCl_2$ und KCl entgegengesetztes Verhalten des Blutzuckers beschreiben, so läßt sich das wohl nur im Sinne einer differenten Wirkung der Kationen deuten, da das Anion unverändert geblieben ist. Dennoch soll im Interesse der Vollständigkeit nicht unterlassen werden, die Versuche anzuführen.

Im Ergebnis sind sich alle Autoren darüber einig, daß nach Anwendung von $CaCl_2$ (auch $MgCl_2$ bzw. ihren Acetaten und

Lactaten) die Blutzuckersenkung durch Insulin verringert wird. Die ersten Veröffentlichungen stammen von Sjollema und Seekles und Magenta und Biasotti, die diese Wirkung der Salze beobachteten in Dosen, die an sich ohne sichtbaren Einfluß auf den Blutzuckerspiegel waren. Magenta und Biasotti sahen das gleiche Verhalten des Blutzuckers auch nach KCl-Gaben, so daß hier wohl die Möglichkeit einer acidotischen Cl-Wirkung vorliegt. Ein ähnliches Verhalten wurde auch von H. Zondek und Ucko beobachtet, die aber im Gegensatz zu den erwähnten Autoren sehr kleine Insulinmengen injizierten. Hierbei kam es zu einer deutlich verminderten hypoglykämischen Insulinwirkung, während die hyperglykämische Nachschwankung, die zweite Insulinphase nach den Verfassern, stark in den Vordergrund trat. Diesen Folgerungen wurde allerdings von Karger widersprochen, der auf Grund eigener Versuche mit und ohne Insulinapplikation annimmt, daß es sich bei der beobachteten hyperglykämischen Phase nur um eine Superposition der Salz- und Insulinwirkung handelt. Bei größeren Dosen ist jedoch kein Zweifel, daß es sich nicht nur um eine Überlagerung handeln kann. Dafür sprechen neben den neuen Untersuchungen schon die alten Befunde Underhills, der bei Zufuhr von Kalksalzen, die an sich ohne Einfluß auf den Kohlehydratstoffwechsel waren, eine ausgeprägte Intensivierung der Adrenalinhyperglykämie sah. Beumer allerdings glaubt nach neueren Versuchen diese Wirkung der Kalksalze auf das Kalkion zurückführen zu müssen, da es ihm nicht gelang, nach Salmiakzufuhr ähnliche Resultate zu erhalten. Dem muß jedoch entgegengehalten werden, daß der eine Versuch, den Beumer mit Salmiak allein angestellt hat, diesen Schluß wohl kaum erlaubt, und die Versuche mit Salmiak und vorherigen Dextrosegaben keine so klaren Versuchsbedingungen schaffen, daß dieser Rückschluß möglich wäre (s. a. György). Es ist also, wie betont, ein Einfluß der Salze auf die Insulinwirkung zweifellos vorhanden. Ob das Ausschlaggebende die Kation- oder die (acidotische) Anionwirkung ist, kann auf Grund der vorliegenden Versuche mit Sicherheit nicht entschieden werden. Die gegensätzlichen Ergebnisse Abelins und Goldeners mit NaH_2PO_4-Lösungen, mit denen die Autoren eine Intensivierung der Insulinhyperglykämie erreichen konnten, sollen nur aufgezählt werden, da zu ihrer kritischen Würdigung die bereits gegen das Dinatriumphosphat erhobenen Einwendungen Geltung haben.

Noch undurchsichtiger für die vorliegende Fragestellung ist die Insulinwirkung bei völliger Inanition, bzw. bei Kohlehydratkarenz. Da aber von einigen Autoren die beobachteten Veränderungen ebenfalls auf eine Acidose zurückgeführt werden, muß auf diese an Ratten und Menschen ausgeführten Versuche des näheren eingegangen werden. Genauere Untersuchungen über das Verhalten des Säurebasengleichgewichts liegen nur für den Menschen vor, bei dem Hasselbalch zwar einen Abfall der alveolären CO_2-Spannung und eine zunehmende Acidität des Urins, doch keine Schwankung der regulierten Wasserstoffzahl beschreibt. Ähnliche Befunde sind

auch in Untersuchungen der Straubschen Schule erhoben worden. Es kann also für den nicht über zu lange Zeit protrahierten Kohlehydrathunger keine einwandfreie Acidose angenommen werden. Versuche an Ratten, die auf eine kohlehydratfreie Kost gesetzt waren, sind zuerst von ABDERHALDEN und WERTHEIMER unternommen worden. Die dreifach letale Insulindose ertrugen diese Tiere mit nur geringen Erscheinungen, bei kleineren Dosen war die Reaktion dieser Tiere entsprechend geringer, gemessen an dem Verhalten der Körpertemperatur. Da der Glykogengehalt von Lebern dieser Tiere verglichen mit dem normal ernährter nach Untersuchungen von OSBORNE und MENDEL keine wesentlichen Differenzen zeigt, muß der Grund zu diesem Verhalten kohlehydratfrei ernährter Tiere in anderen Veränderungen gesucht werden. Eine vermutete Insulinsensibilisierung durch Spaltprodukte des Kohlehydratstoffwechsels konnte von ABDERHALDEN und WERTHEIMER nicht nachgewiesen werden. So wurde denn eine acidotische Stoffwechsellage als ursächlich von diesen Autoren in Betracht gezogen. Trotzdem die Urinuntersuchungen stets Werte gleicher p_H ergaben, so daß diese Vermutung zuerst zurückgewiesen wurde, kommen sie in einer späteren Arbeit auf die Möglichkeit einer Acidose, vielleicht hervorgerufen durch den Einfluß von Eiweißspaltprodukten, zurück. Gleiche Befunde und gleiche Hypothesen finden sich in einer Veröffentlichung von BAINBRIDGE, der Krämpfe in nur 20% der Fälle bei kohlehydratfrei ernährten Ratten beobachtete gegenüber 70% der Norm. Hier wird der Fettstoffwechsel für die vermutete Acidose verantwortlich gemacht, doch ohne daß diese Vermutung durch Beweise gestützt wäre. Ähnliche Beeinträchtigung der Insulinwirkung beschreibt GIGON nach starker Ölzufuhr am Kaninchen. In ausgedehnten Untersuchungen bestätigen auch GREVENSTUK, DE JONGH, LAQUEUR die Befunde ABDERHALDENS und WERTHEIMERS. Auch von diesen Autoren wird die verschiedene Acidität der Nahrung für möglicherweise nicht unwichtig gehalten; es wird jedoch festgestellt, daß das verschiedene Verhalten der Tiere unter dem Einfluß wechselnder Diät noch keineswegs geklärt sei. Da neuere Beobachtungen über diese Frage nicht vorliegen, muß man sich dieser Feststellung anschließen.

Auch die Untersuchungen von SCHIFF und CHOREMIS am Säugling, der 24 Stunden hungerte und dem außerdem die Wasserzufuhr eingeschränkt war, haben keine klareren Verhältnisse geschaffen. Die Untersuchungen des Blutchemismus ergaben eine deutliche Erniedrigung der Alkalireserve bis auf 32 Vol.-% CO_2, die Kohlensäurespannung wurde nicht bestimmt.

Die Autoren fanden auf Insulininjektion eine deutliche Hypoglykämie im Gegensatz zu ihren Versuchen am selben Kind unter gleichen Bedingungen nach Zugabe von 8 g $NaHCO_3$. Die Größe des hypoglykämischen Ausschlages zeigt keine Veränderungen gegen die Norm. Es bildet also dieser Befund von SCHIFF und CHOREMIS eine Ausnahme gegen die sonst ziemlich konstant beobachtete blutzuckersteigernde Wirkung der Acidose bei nicht im Ruhestand befindlichem Kohlehydratstoffwechsel.

Da die Rachitis nach den Vorstellungen Györgys und Freudenbergs eine Stoffwechselerkrankung ist, zu deren wesentlichen Charakteristica die Acidose gehört, dürften auch die Untersuchungen Landsbergers und Silbers über die Insulinwirkung bei Kindern mit florider Rachitis in diesem Zusammenhang von Interesse sein. Sie fanden in den allerdings nicht sehr zahlreichen Versuchen, daß die Insulinhypoglykämie sowohl an Intensität als auch an Extensität hinter den gewohnten Zahlen und vor allem hinter den bei Tetaniekindern zur Beobachtung gelangten zurückbleibt. Nun geht bekanntlich die Rachitis überhaupt mit einer Verlangsamung des Gesamtstoffwechsels einher (Freudenberg und Welckers und Brock und Welckers Untersuchungen an Blutzellen), deren Folge wohl eine Acidose ist, die dann nur eine Parallelerscheinung zur veränderten Insulinwirkung, nicht aber der ursächliche Faktor zu sein braucht. So wird es schwer halten, bei einem so komplexen Krankheitsbild wie der Rachitis die veränderte Inkretwirkung auf eine einzige Teilerscheinung der Krankheit zurückzuführen, von deren ätiologischer Bedeutung auch György selbst heute nicht mehr überzeugt ist. Auch Landsberger und Silber halten sich auf Grund ihrer Versuche nicht für berechtigt, die Änderung der H-Ionenkonzentration allein für ihre Befunde verantwortlich zu machen. Ihre Ergebnisse fügen sich also zwanglos den auch sonst beobachteten Veränderungen der Insulinwirkung unter acidotischen Verhältnissen ein, ohne daß sie jedoch in irgendeinem Sinne beweisführend sein könnten.

Die bedeutende Insulinresistenz, die Wertheimer an phlorrhizindiabetischen Hunden nachwies und die zu Vergleichen mit der beschriebenen Resistenz sauer ernährter Tiere aufforderte, veranlaßten ihn, als Ursache der geringeren Reaktion dieser Tiere die Möglichkeit einer etwa vorhandenen Acidose zur Diskussion zu stellen. Da von Wertheimer diese Vermutung nur unbegründet und anhangsweise aufgestellt wird, diesbezügliche Untersuchungen von ihm aber nicht vorgenommen wurden, kann diese Hypothese hier auch nur registriert werden. Da außerdem von S. U. Page (zit. nach Macleod) keine derartige Insulinresistenz gefunden wurde, scheint diese Hypothese für eine Debatte in dem vorliegenden Zusammenhang noch durch zu wenig Beweise gestützt zu sein.

Im ganzen ergibt das Studium der Insulinwirkung *bei Acidosen in den meisten Fällen eine Verminderung der hypoglykämischen Insulinwirkung an Intensität und Extensität.* Es würde zu weit führen, sollten alle Krankheitszustände mit verminderter Insulinwirkung angeführt werden, bei denen die Acidose als ursächlicher Faktor erwogen wurde, zumal diese Vermutungen in keinem Falle durch entsprechende Experimente einer Beweisführung unterzogen wurden. Immerhin erhalten diese Anschauungen dadurch Gewicht, daß eine Autorität wie Minkowski auch bei fieberhaften Zuständen, bei akuten Infekten und im Coma diabeticum die vermehrte Insulinresistenz für möglicherweise durch Acidose bedingt hält.

Eine große Reihe von Untersuchungen liegen vor zur Lokalisation der Acidosewirkung. Schon den alten Klinikern (Naunyn,

Frerichs, Pavy, Goltz, Külz) waren Glykosurien nach Mineral- und organischer Säurezufuhr bekannt. Die ausgedehntesten neuen Forschungen stammen wohl von Elias und seinen Mitarbeitern.

Es ließ sich zeigen, daß der Angriffspunkt wohl die Leberzelle selbst ist, Elias hält auch das Nervensystem auf Grund seiner Versuche an Hefezellen nicht für mitbeteiligt am Zustandekommen der Hyperglykämien. Jedenfalls findet sich Elias in Übereinstimmung mit den meisten Autoren, wenn er annimmt, daß bei steigender H-Ionenkonzentration die Leberzelle eine erhöhte Bereitschaft zur Zuckerabgabe aufweist, eine Eigenschaft, die E. I. Lesser im Sinne einer vermehrten Aktivität der Leberdiastase deutet. In neueren Versuchen demonstrierten auch Haldane, Wigglesworth und Woodrow, daß nach reichlichen Gaben von Salmiak Erhöhungen des Nüchtern-Blutzuckers und besonders starke alimentäre Hyperglykämie bei unverändertem respiratorischem Quotienten auftritt, was auch von ihnen dahin gedeutet wird, daß der säurevergiftete Organismus eine Neigung zu erhöhter Glykogenolyse erhält. Es steht hier nicht zur Erörterung, ob tatsächlich diese verstärkte Glykogenolyse auf reiner Zellwirkung der H-Ionenkonzentration beruht oder ob es sich hier nicht doch um eine Nervenwirkung handelt. Neuerdings wird zumal von Bertram, wie schon erwähnt, die Ansicht wieder aufgestellt, daß eine deutliche Wirkung saurer Gemische nicht bei dem in Ruhe befindlichen, sondern nur bei dem durch Krankheit oder Reize wie Adrenalin, Insulin und den anderen Inkreten des Kohlehydratstoffwechsels aus der Gleichgewichtslage gebrachten Kohlehydratstoffwechsel zu beobachten ist. Denn es gelang einer großen Reihe von Untersuchern (s. vorher; ferner Bertram) im Gegensatz zu anderen Autoren nicht, irgendwelche eindeutige Einwirkungen von Säureapplikation auf den ruhenden Kohlehydratstoffwechsel zu erzielen. Es besteht also wohl die Möglichkeit, mit Bertram in den Elektrolyten, Säuren und Basen „Gifte der peripheren Steuerung des Kohlehydratstoffwechsels" zu sehen, wenn auch die bisher vorliegenden Untersuchungsergebnisse keineswegs so einheitlich sind, wie Bertram sie darzustellen versucht. Schließlich wäre daran zu denken, ob nicht auch die bei ausgeprägten Acidosen oft stark in den Vordergrund tretende Entwässerung (Mainzer) zu einer die Insulin-Blutzucker-Wirkung einschränkenden Glykosekretion führen könnte (vgl. auch die Anschauungen E. I. Lessers). Es genügt schließlich in diesem Zusammenhang festzustellen, daß nach Ansicht der Mehrzahl der Autoren eine erhöhte Bereitschaft zur Zuckerbildung im säurevergifteten Organismus vorhanden ist. Es erscheint recht einleuchtend, daß auch die vermehrte Resistenz gegenüber dem Insulin auf die erhöhte glykogenolytische Bereitschaft der Leber zurückzuführen ist, die ein stärkeres Fallen des Blutzuckerspiegels verhindert. Auch die von Underhill nach Zufuhr saurer Salze, von Gottschalk und Pohle und Elias und seinen Mitarbeitern in den Durchspülungsversuchen der Kaltblüterleber und von Abderhalden und Wertheimer nach anionreicher Nahrung am Kaninchen beobachtete Intensivierung der Adrenalinglykämie und

Glykosurie, wie sie von GYÖRGY auch bei florider Rachitis beschrieben wurde, spricht in diesem Sinne, ohne daß damit ein oft vermuteter kausaler Zusammenhang zwischen Adrenalin- und Säurewirkung bewiesen wäre.

Literatur: ABDERHALDEN und WERTHEIMER, Pflügers Arch. **203**, 439 (1923); **205**, 547 (1924); **206**, 451 (1924); **207**, 222 (1925); **213**, 328 (1926). — ABELIN und GOLDENER, Klin. Wschr. **4**, 1733, 1777, 2446 (1925). — BAINBRIGDE, Kongreßzbl. inn. Med. **41**, 681 (1926). — BECKMANN, Z. exper. Med. **29**, 579 (1922). — BECKMANN und KL. MEIER, Z. exper. Med. **29**, 596 (1922). — BERTRAM, Arch. f. exper. Path. **126**, 267 (1927). — BEUMER, Z. Kinderheilk. **35**, H. 5 u. 6 (1923). — BEUMER und SCHÄFER, Z. Kinderheilk. **33** u. **34** (1922). — BEUMER und SOECKNICK, Z. Kinderheilk. **35**, H. 4 (1924). — BLATHERWICK, LONG, BELL, MAXWELL und HILL, Amer. J. Physiol. **69**, 155 (1924). — BOOHER und KILIAN, Ber. Physiol. **28**, 406 (1924). — BOVAN, zit. nach ELIAS, Erg. inn. Med. **25**, 192 (1924). — BROCK und WELCKER, Z. Kinderheilk. **43**, 193 (1927). — COLLIP und BACKUS, zit. nach STRAUB, Erg. inn. Med. — DAVIES, HALDANE und KENNEWAY, J. of Physiol. **54**, 32 (1920). — DESGRESZ, BIERRY, RATHERY, C. r. Acad. Sci. **180**, 1554 (1925). — DOUGLAS und HALDANE, zit. nach STRAUB, l. c. — EHRISMANN, Arch. f. exper. Path. **121**, 399 (1927). — ELIAS, Biochem. Z. **48**, 120 (1913); Erg. inn. Med. **25**, 192 (1924). — ELIAS und SAMMARTINO, Biochem. Z. **117**, 10 (1921). — FREUDENBERG und GYÖRGY, Mschr. Kinderheilk. **29**, 503; Münch. med. Wschr. **1921**, 422. — FREUDENBERG und WELCKER, Z. Kinderheilk. **41**, 466 (1926). — FRIEDLÄNDER und ROSENTHAL, Arch. f. exper. Path. **112**, 65 (1926). — FRÖHLICH und POLLAK, Arch. f. exper. Path. **77**, 265 (1914). — FUJIMAKI, Arch. f. exper. Path. **102**, 236 (1924); **103**, 178 (1924). — v. GAIZLER, Jb. Kinderheilk. **101**, 87 (1923). — GIGON, Z. klin. Med. **101**, 17 (1925). — GOTTSCHALK und POHLE, Arch. f. exper. Path. **95**, 75 (1922). — GRANT und GOLDMANN, zit. nach STRAUB, l. c. — GREVENSTUK und LAQUEUR, Erg. Physiol. **23**, 11 (1925). — GREVENSTUK, DE JONGH, LAQUEUR, Biochem. Z. **163**, 357 (1925). — GYÖRGY, Jb. Kinderheilk. **102**, 145 (1923); Die Rachitis und die Tetanie der Kinder, aus „Avitaminosen und verwandte Krankheitszustände", herausgegeben von STEPP und GYÖRGY. Berlin: Julius Springer 1927. — GYÖRGY und VOLLMER, Biochem. Z. **140**, 391 (1923). — GYÖRGY und HERZBERG, Biochem. Z. **140**, 401 (1923). — HALDANE, J. of Physiol. **55**, 265 (1921). — HALDANE und PRISTLEY, J. of Physiol. **32**, 225 (1905). — HALDANE, HILL und LUCK, J. of Physiol. **57**, 301 (1923). — HALDANE, WIGGLESWORTH und WOODROW, Proc. roy. Soc. Lond. Ser. B. **96**, 15 (1924). — HASSELBALCH, Biochem. Z. **46**, 403 (1912). — HETENYI, Klin. Wschr. **1926**, 800. — HETENYI und LAX, Biochem. Z. **125**, 272 (1921). — HILL, LONG und LUPTON, Proc. roy. Soc Lond. Ser. B **96**, 438 (1924). — KARGER, Klin. Wschr. **1925**, 1165. — KYLIN und ENGEL, Klin. Wschr. **1925**, 653. — LANDSBERGER und SILBER, Jb. Kinderheilk. **117**, 8 (1927). — LESSER, Biochem. Z. **119**, 108 (1921). — LESSER und ZIPF, Biochem. Z. **140**, 439 (1924). — MAC CORMICK, MACLEOD, NOBLE und O'BRIEN, J. of Physiol. **57**, 234 (1923). — MACLEOD, Kohlehydratstoffwechsel und Insulin. Berlin: Julius Springer 1927. — MAGENTA und BIASOTTI, C. r. Soc. Biol. **249, 1924 I.** — MAGNUS-LEVY, zit. nach MACLEOD l. c. — MAINZER, Klin. Wschr. **1927**, 107, 1689; Z. exper. Med. **55**, 150 (1927). — P. MAYER, zit. nach ELIAS l. c. — L. F. MEYER und COHN, Z. Kinderheilk. **2**, 360 (1911). — MINKOWSKI, Med. Klin. **1926**, 482. — OSBORNE und MENDEL, J. of biol Chem. **59**, 13 (1924). — PAGE, Amer. J. Physiol. **66**, 1 (1923). — PÉNEAU und SIMONNET, C. r. Soc. Biol. **1925 II**, 1292. — POLLAK, Klin. Wschr. **1927**, 1942. — PORGES und LIPSCHÜTZ, Arch. f. exper. Path. **97**, 379 (1923). — SCHIFF und CHOREMIS, Jb. Kinderheilk. **114**, 42 (1926). — SJOLLEMA und SEEKLES, Kongreßzbl. inn. Med. **35**, 358 (1924). — SEREFIS, Z. exper. Med. **43**, 438 (1924). — VAN SLYKE und CULLEN, J. of biol. Chem. **30**, 289 (1917). — STAUB, Insulin. Berlin: Julius Springer 1925. — STRAUB, Erg. inn. Med. **25**, 1 (1924). — UNDERHILL, J. of biol. Chem. **25**, 463 ff. (1916). — VOLLMER, Biochem. Z. **140**, 410 (1923). — WALTER, Arch. f. exper. Path. **7**, 148 (1877). — WERTHEIMER, Pflügers Arch. **213**, 298 (1926). — WIGGLESWORTH, Kongreßzbl. inn. Med. **40**, 39 (1924). — H. ZONDEK und UCKO, Klin. Wschr. **1925**, 6.

Lebenslauf.

Am 19. August 1905 wurde ich, PETER F. MEYER, als Sohn des Dr. med. LUDWIG F. MEYER, a. o. Professor für Kinderheilkunde an der Universität Berlin, und seiner Ehefrau LOTTE, geb. HERZ, in Charlottenburg geboren. Nach dreijährigem Vorschulunterricht und neunjähriger Gymnasialzeit im Mommsen-Gymnasium der Stadt Charlottenburg erhielt ich im September 1923 das Zeugnis der Reife. — Meinen vorklinischen Studien oblag ich vom Wintersemester 1923/24 an in Freiburg i. Br., das ich nach bestandener ärztlicher Vorprüfung nach dem Sommersemester 1925 verließ. Klinisch hörte ich ein Semester in München, zwei Semester in Berlin und beendete, nach weiterem dreisemesterigen Studium in Bonn, hier im Winter 1928/29 durch Ablegung des medizinischen Staatsexamens meinen Studiengang.

Auch an dieser Stelle möchte ich nicht verfehlen, Herrn Professor Dr. C. OEHME, Heidelberg, für die Freundlichkeit der Überlassung dieser Arbeit und Herrn Geheimrat Professor Dr. C. HIRSCH für die Übernahme des Referats meinen ergebensten Dank auszusprechen.